

Т.А. Федорова

д.м.н., профессор, заведующая кафедрой терапии факультета послевузовского профессионального образования врачей ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития России»

В.Н. Яковлев

д.м.н., профессор, главный врач ГУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы»

Н.А. Семенов

к.м.н., ассистент кафедры терапии факультета послевузовского профессионального образования врачей ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития России»

С.Я. Тазина

к.м.н., доцент кафедры терапии факультета послевузовского профессионального образования врачей ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития России»

А.П. Ройтман

к.м.н., доцент кафедры лабораторной диагностики ГОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования Росздрава»

М.К. Рыбакова

д.м.н., профессор кафедры ультразвуковой диагностики ГОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования Росздрава»

ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ АКТИВНОСТИ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ ЭНДОКАРДИТЕ

Цель. Изучение динамики воспалительных маркеров – фактора некроза опухоли α (ФНО- α), С-реактивного белка (С-РБ) и прокальцитонина (РСТ) – для уточнения их диагностического значения у больных инфекционным эндокардитом (ИЭ).

Материал и методы. Обследованы 66 больных ИЭ (60,6% – мужчины, 39,4% – женщины), в том числе 35 с первичной (ПИЭ) и 31 со вторичной формой заболевания. Наряду со стандартным клинико-лабораторным обследованием оценивали динамику сывороточной концентрации ФНО- α , С-РБ, РСТ.

Результаты. Описана динамика сывороточной концентрации ФНО- α , С-РБ, РСТ в зависимости от течения ИЭ. Установлен тип изменения данных показателей, свидетельствующий в пользу неблагоприятного прогноза ИЭ. Установлена высокая информативность определения сывороточной концентрации ФНО- α при ИЭ.

Заключение. Определение сывороточной концентрации ФНО- α , С-РБ и PCT может быть использовано для описания течения и определения прогноза ИЭ.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, диагностика, С-реактивный белок, фактор некроза опухоли α , прокальцитонин

Aim. Study of diagnostic significance of serum level of tumor necrotizing factor α (TNF- α), C-reactive protein (C-RP) and procalcitonin (PCT) in infective endocarditis (IE).

Methods. 66 patients with IE (60,6% male, 39,4% female), 35 with primary IE, 31 – with secondary IE, were included into the study. Clinical and laboratory investigation included determination of serum concentration of TNF- α , C-RP and PCT.

Results. Dynamics of serum concentration of TNF- α , C-RP and PCT were described, types of changes of this parameters, which showed an unfavorable prognosis of infective endocarditis, were distinguished.

Conclusion. Determination of serum level of TNF- α , C-RP and PCT can be used for description of the disease severity.

Key words: infective endocarditis, diagnosis, C-reactive protein, tumor necrosis factor α , procalcitonin

Введение

В последние десятилетия отмечается неуклонный рост заболеваемости инфекционным эндокардитом (ИЭ). В настоящее время частота ИЭ составляет 0,40–0,72 на 1000 больных, госпитализируемых в многопрофильные стационары. Неуклонно растут уровни инвалидизации и летальности при данном заболевании. В зависимости от этиологии ИЭ смертность составляет от 10 до 50%; 5-летняя выживаемость – 75%, а 10-летняя – 33% [3, 4]. Современный ИЭ нередко характеризуется атипичным течением, отсутствием высокой лихорадки, отрицательными результатами гемокультуры, малой информативностью лабораторных показателей и трудностями в интерпретации эхокардиографических данных [1–3, 5, 7]. Все это обуславливает позднюю диагностику инфекционного эндокардита и несвоевременное начало адекватного лечения.

Диагностика воспаления, выраженность которого во многом определяет тяжесть течения и прогноз ИЭ, трудна и требует в связи с этим дальнейшего изучения. Определенные перспективы в этом направлении открывает оценка клинической и прогностической роли фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), оказывающего многофакторное действие [4, 5]. ФНО- α участвует как в местном воспалительном ответе, так и запускает системные воспалительные реакции, стимулируя выход большого количества лейкоцитов из костного мозга и синтез белков острой фазы (С-реактивный белок (С-РБ), фибриноген, α_2 -макроглобулин, α_1 -антитрипсина).

Диагностические трудности при ИЭ нередко связаны в том числе с отрицательной гемокультурой при не вызывающей сомнения бактериальной природе заболевания, что диктует необходимость поиска его новых лабораторных диагностических

маркеров, среди которых особое внимание сегодня привлекает прокальцитонин (PCT). Работы по изучению диагностического значения определения PCT были выполнены прежде всего у больных с различными вариантами сепсиса, но не у пациентов с ИЭ [6].

Целью настоящего исследования было изучение динамики воспалительных маркеров (ФНО- α , С-РБ) и прокальцитонина (PCT) для уточнения их диагностического значения у больных ИЭ.

Материал и методы

Обследованы 66 больных (60,6% – мужчины, 39,4% – женщины) с различными формами ИЭ, находившихся на лечении в ГКБ им С.П. Боткина и наблюдавшихся в последующем амбулаторно в 2004–2008 гг. Наблюдалось 2 возрастных пика заболеваемости – в возрасте от 20 до 40 лет с преобладанием мужчин и от 50 до 60 лет с увеличением доли женщин. У 48 больных (72,7%) было диагностировано острое, у 18 (27,3%) – подострое течение заболевания. Исследование проводилось в 2 группах: 1-ю группу составили 35 больных с первичным (ПИЭ), 2-ю группу – 31 больной с вторичным (ВИЭ) эндокардитом. Фоном для развития ВИЭ служили ревматические и атеросклеротические пороки сердца, пролапс митрального клапана, врожденные пороки и аномалии развития сердца. В 2 случаях наблюдался ИЭ протезированного клапана. Среди обследованных больных были 16 наркоманов (24,2%) и 9 пациентов, злоупотреблявших алкоголем (13,6%).

Иммунокомплексные осложнения ИЭ наблюдались у 29 больных (43,9%) с преобладанием нефрита (18 больных), реже – с сочетанием нефрита и периферического васкулита (8 больных). У 68,2% больных отмечалось развитие тромбозов с преимуще-

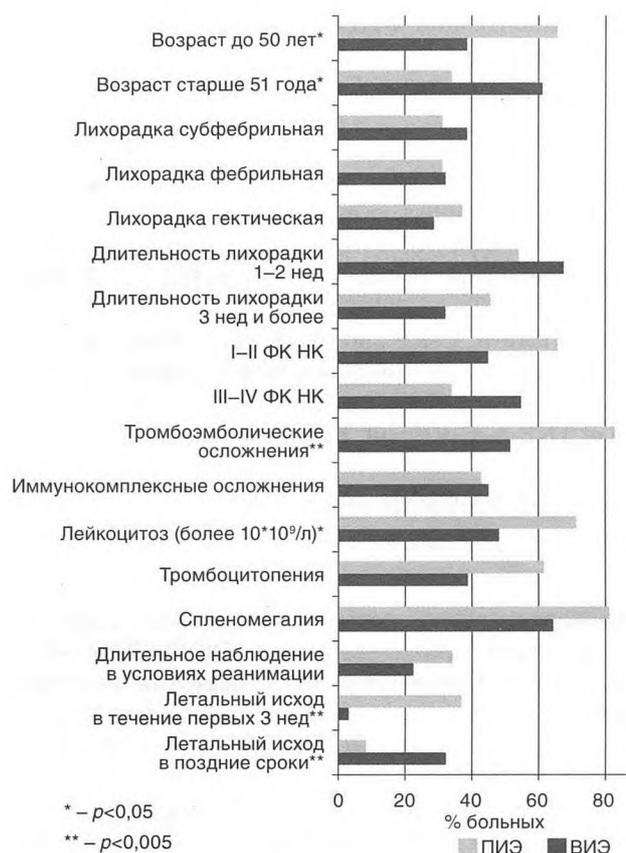


Рис. 1. Основные клинико-лабораторные характеристики больных с первичным (ПИЭ) и вторичным (ВИЭ) инфекционным эндокардитом

шественным поражением ветвей легочной артерии (30,3%) и головного мозга (13,6%).

Бактериологическое исследование крови проводили у 90,9% больных. Гемокультура была положительной в 55% случаев. Среди возбудителей преобладала группа *Staphylococcus* spp. (30,3%). *Streptococcus* spp. определялся в 6,1% случаев, *Corinebacter* – в 4,5%, *Enterococcus* spp. и *Klebsiella pneumonia* встречались с одинаковой частотой – 3,0%.

Всем больным назначалась комбинированная антибактериальная терапия: 84,8% пациентов получали цефалоспорины II–III поколения в сочетании с аминогликозидами или фторхинолонами. У 7 больных (10,6%) был получен положительный эффект при добавлении рифампицина. Ванкомицин и карбопенемы в составе комбинированной терапии получали 6 пациентов (9,1%). Амфотерицин В и Флюконазол были присоединены 3 больным.

26 (39,4%) больных умерли: в течение первых 3 нед – 15 пациентов (22,7%), в последующий период в стационаре – 5 больных (7,6%). В течение полугода после выписки умерли еще 6 больных

(9,1%): 2 – в связи с развившимся рецидивом ИЭ, 2 отказавшихся от хирургической коррекции сформировавшегося порока на фоне нарастания сердечной недостаточности, 2 – от сопутствующих заболеваний.

Всем больным проводили тщательное обследование, включающее общий и биохимический анализы крови, анализы мочи, электрокардио-грамму, рентгенографию органов грудной клетки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек. Для выявления и уточнения заболевания и его осложнений осуществляли и другие исследования (спинно-мозговая пункция с исследованием ликвора, компьютерная и магнитно-резонансная томография).

Специальная программа обследования включала определение в сыворотке крови ФНО- α методом иммуноферментного анализа с использованием микропланшетного фотометра Anthos 2010 (Bio-Rad, США), С-РБ иммунотурбодиметрическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе KoneLab-20 (Thermoelectron, Финляндия), РСТ иммунофлюоресцентным методом на автоматическом иммунофлюоресцентном анализаторе mini VIDAS (Biomérieux, Франция). Определение данных показателей осуществляли в динамике: при поступлении, через 3 нед терапии и спустя 6 мес после выписки из стационара или оперативного лечения.

Результаты и обсуждение

Первичный ИЭ (ПИЭ) развивался преимущественно у пациентов в возрасте до 30 лет (45,7%). Среди клинических проявлений ИЭ, регистрируемых при поступлении, преобладали гектическая лихорадка (37,4%), спленомегалия (81,3%), функциональный класс (ФК) II сердечной недостаточности (54,3%), тромбоэмболические осложнения (82,9%). У 40% больных ПИЭ был выделен *Staphylococcus* spp., результаты гемокультуры оказались отрицательными у 10 (28,6%) больных. У большинства обследованных выявлялись признаки активности ИЭ, в том числе лейкоцитоз (71,4%), спленомегалия (81,3%), тромбоцитопения (61,8%). У трети больных наблюдалось тяжелое течение ИЭ, требующее длительного наблюдения в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. Достоверно чаще пациенты с ПИЭ погибали в ранние сроки заболевания (37,1%), чем в отдаленный период – 8,6% ($p < 0,05$) (рис. 1).

Вторичный ИЭ (ВИЭ) достоверно чаще развивался у лиц пожилого возраста (61,3%). В этой группе при поступлении преобладали субфебрилитет (38,7%), хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса (ФК) по классификации NYHA (54,8%). В 2 раза чаще, чем в 1-й группе, гемокультура оказывалась отрицательной. Среди выявленных возбудителей, как и в 1-й группе, преобладал *Staphylococcus* spp. (19,4%). В 1,5–2 раза реже, чем при ПИЭ, регистрирова-

ли тромбоэмболии и тяжелое течение ИЭ, требующее длительного наблюдения в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии ($p < 0,05$). Признаки активности инфекционно-токсических проявлений наблюдались реже, чем в 1-й группе (рис. 1). Больные с ВИЭ имели неблагоприятный отдаленный прогноз: 32,3% погибли в сроки, превышающие 3 нед от начала терапии ($p < 0,05$) (рис. 1).

Через 3 нед терапии повышение температуры сохранялось у 46,2% пациентов с ПИЭ и у 36,4% больных с ВИЭ. Наиболее высокие лейкоцитоз и СОЭ в обеих группах наблюдались при тяжелом и осложненном течении заболевания, а также сохраняющейся лихорадке ($p < 0,05$). Нарастание тромбоцитопении и повышение СОЭ на фоне терапии коррелировали с неблагоприятным исходом ИЭ ($r = 0,636$ и $r = -0,436$ соответственно; $p < 0,05$).

Уровень ФНО- α повышался при поступлении у 100% больных ИЭ и составлял в среднем $24,68 \pm 1,33$ пг/мл (норма – 0–8,21 пг/мл). При ПИЭ концентрация ФНО- α в сыворотке крови возрастала до $25,72 \pm 2,07$ пг/мл (рис. 2а). Уровень ФНО- α коррелировал с токсико-инфекционными проявлениями заболевания – лихорадкой, лейкоцитозом, повышением СОЭ ($r = 0,490$ – $0,529$; $p < 0,05$). Наиболее высокое содержание ФНО- α регистрировалось при ИЭ, вызванном *Staphylococcus* spp., низкое – при *Enterococcus* spp. У больных с иммунокомплексными и тромбоэмболическими осложнениями сывороточная концентрация ФНО- α достоверно превышала таковую при неосложненном течении ИЭ ($27,10 \pm 1,16$; $26,66 \pm 0,97$ и $23,3 \pm 1,14$ пг/мл соответственно; $p < 0,05$).

При ВИЭ сывороточный уровень ФНО- α при поступлении оказался в среднем меньшим, чем при ПИЭ (рис. 2а), и составил $23,64 \pm 1,71$ пг/мл (норма 0–8,21 пг/мл). Максимальные величины этого показателя наблюдались при ИЭ, вызванном *Staphylococcus* spp., наиболее низкие – при ИЭ, вызванном *Corinebacter*. У больных с иммунокомплексными и тромбоэмболическими осложнениями сывороточная концентрация ФНО- α оказалась выше, чем при неосложненном течении болезни ($26,56 \pm 4,4$; $24,49 \pm 3,09$ и $22,43 \pm 1,61$ пг/мл соответственно), но различия оказались незначительными.

У инъекционных наркоманов при поступлении средний уровень ФНО- α в сыворотке крови достоверно превышал величины данного показателя у остальных больных ($30,73 \pm 3,43$ пг/мл). Высокие концентрации отмечались и у пациентов, злоупотреблявших алкоголем ($26,45 \pm 5,55$ пг/мл).

Через 3 нед терапии снижение сывороточной концентрации ФНО- α , наблюдавшееся у 25% больных ПИЭ, составило в среднем $1,54 \pm 0,66$ пг/мл; при ВИЭ оно наблюдалось у 50% обследованных и составило в среднем $1,25 \pm 0,66$ пг/мл (рис. 2а).

Нормализации данного показателя отмечено не было. Отсутствие положительной динамики или повышение сывороточной концентрации ФНО- α на фоне терапии регистрировались в обеих группах при длительном (более 2 нед) течении лихорадки, развитии абсцессов, у больных старше 50 лет, а также при злоупотреблении алкоголем. У 11 пациентов с исходным сывороточным уровнем ФНО- α менее 24 пг/мл наблюдалась длительно сохраняющаяся лихорадка. У 5 больных ПИЭ и 2 ВИЭ с наиболее тяжелым течением и необходимостью повторного проведения реанимационных мероприятий отмечалось резкое снижение сывороточной концентрации ФНО- α до $18,95 \pm 1,6$ и $18,5 \pm 1,24$ пг/мл соответственно. Через 6 мес уровень ФНО- α снизился у половины выживших с ПИЭ и ВИЭ, не достигнув при этом нормальных значений (рис. 2а).

Сывороточная концентрация С-РБ при поступлении оказалась повышенной у 97,5% больных ИЭ и составила в среднем $57,11 \pm 7,59$ мг/л (норма 0–5 мг/л). Максимальные концентрации С-РБ наблюдались при ПИЭ ($63,668 \pm 11,15$ мг/л) (рис. 2б). Уровень С-РБ коррелировал с активностью токсико-инфекционных проявлений (лихорадка, лейкоцитоз, нейтрофилез, повышение СОЭ ($r = 0,479$ – $0,667$)); количеством тромбоцитов в крови ($r = -0,718$), размерами селезенки ($r = 0,596$). Наиболее высокое содержание С-РБ регистрировалось при ПИЭ, вызванном *Klebsiella* и *Staphylococcus* spp. При иммунокомплексных и тромбоэмболических осложнениях средняя концентрация С-РБ в сыворотке крови в 2 раза превышала таковую при неосложненном течении ($p < 0,05$), а при развитии абсцессов – в 4 раза ($p < 0,05$).

При ВИЭ сывороточная концентрация С-РБ при поступлении составляла в среднем $50,25 \pm 10,32$ мг/л (рис. 2б). У 38,7% больных при отсутствии лейкоцитоза выявлялись высокие уровни С-РБ в крови. Сывороточная концентрация С-РБ достоверно коррелировала с уровнем тромбоцитов ($r = -0,386$) и СОЭ ($r = 0,395$). Наиболее высокие величины данного показателя регистрировались при ВИЭ, вызванном *Staphylococcus* spp. При иммунокомплексных и тромбоэмболических осложнениях сывороточная концентрация С-РБ была в 1,5 раза выше, чем при неосложненном течении ($p > 0,05$).

У инъекционных наркоманов при поступлении сывороточная концентрация С-РБ достоверно превышала таковую у остальных больных ($83,41 \pm 16,74$ мг/л). У пациентов, злоупотреблявших алкоголем, наблюдались низкие уровни С-РБ: $27,02 \pm 17,96$ мг/л при ПИЭ и $20,495 \pm 4,135$ мг/л при ВИЭ.

Через 3 нед терапии снижение сывороточного уровня С-РБ в среднем в 2 раза наблюдалось у 66,7%, нормализация данного показателя – у 13,3% больных ПИЭ. При ВИЭ уровень С-РБ снижался в среднем в 1,5 раза у 66,7% больных,

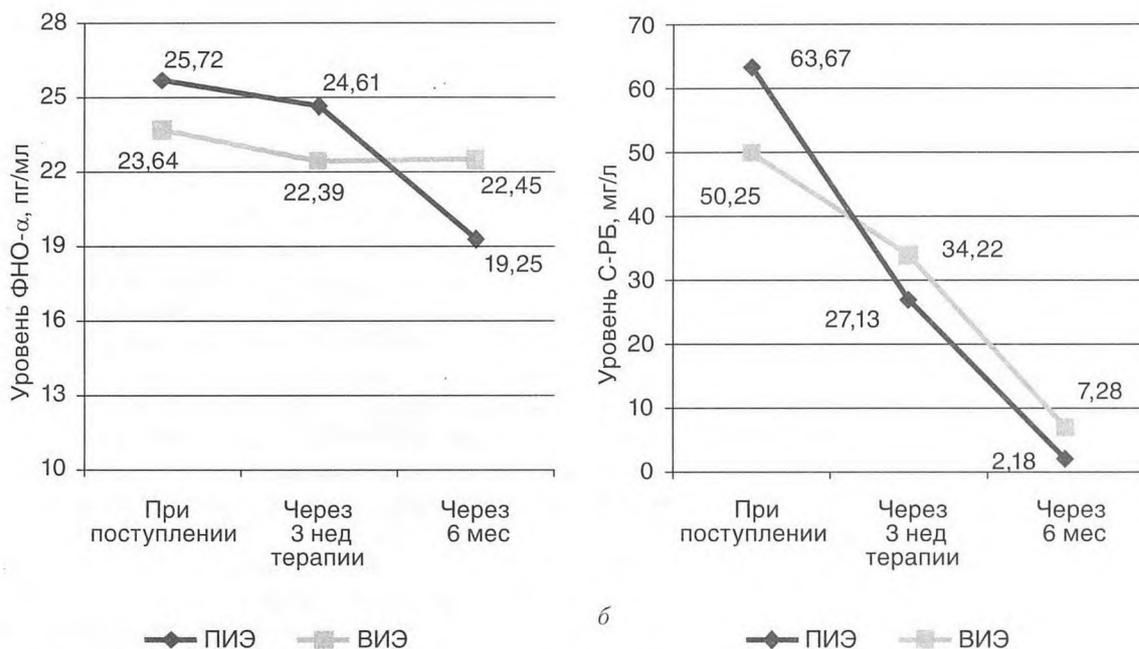


Рис. 2. Динамика сывороточных уровней ФНО-α (а) и С-РБ (б) при инфекционном эндокардите

а нормализовался у 5,6% (рис. 2б). Количество протеина коррелировало с нейтрофилезом ($r=0,703$), повышением СОЭ ($r=0,566$). Незначительное снижение или дальнейшее повышение сывороточной концентрации С-РБ на фоне терапии в обеих группах соответствовали осложненному течению заболевания, низкой эффективности антибактериальной терапии и рецидивирующему течению лихорадки.

Через 6 мес нормализация сывороточной концентрации С-РБ наблюдалась у 100% выживших с ПИЭ и у 91,7% пациентов с ВИЭ, что соответствовало достижению в этот период клинической ремиссии (рис. 2б).

Концентрация РСТ в сыворотке крови при поступлении была повышена у 59,6% больных ИЭ и составила в среднем $0,77 \pm 0,24$ нг/мл (норма $\leq 0,05$ нг/мл). При ПИЭ рост данного показателя был зарегистрирован у 70% больных; его величины достигали $1,266 \pm 0,411$ нг/мл, что в 25 раз превышает норму (рис. 3а). Сывороточный уровень РСТ коррелировал с активностью токсико-инфекционных проявлений: лихорадкой, лейкоцитозом, нейтрофилезом ($r=0,760-0,846$), размерами селезенки ($r=0,598$). Максимально высокие концентрации РСТ наблюдались при ИЭ, вызванном *Staphylococcus* spp. и *Corinebacter*, а наиболее низкие — при *Enterococcus* spp. Важно отметить, что у больных с отрицательными результатами бактериологического исследования крови выявлялось возрастание РСТ до $0,407 \pm 0,16$ нг/мл, что указывало на бактериальную природу воспаления и впоследствии подтверждалось положительными результа-

тами гемокультуры. При иммунокомплексных и тромбоэмболических осложнениях средние уровни маркера в 10–15 раз превышали концентрации при неосложненном течении ИЭ, а при развитии абсцессов — в 20 раз ($p < 0,05$).

У инъекционных наркоманов при поступлении сывороточной уровень РСТ был достоверно выше такового у остальных больных ($2,43 \pm 0,86$ и $0,5 \pm 0,22$ нг/мл соответственно; $p < 0,05$).

Через 3 нед терапии снижение сывороточной концентрации РСТ в среднем в 3,5 раза наблюдалось у 64,3%, нормализация показателя — у 35,7% больных ПИЭ. При ВИЭ концентрация РСТ в сыворотке крови снижалась у 31,25% в среднем в 1,5 раза, нормальные показатели зарегистрированы у половины больных (рис. 3а). Сохранение высоких или возрастание сывороточной концентрации РСТ на фоне терапии в обеих группах соответствовали сохранению бактериемии, длительной лихорадке, осложненному течению заболевания, развитию абсцессов. У больных, нуждавшихся в длительном наблюдении в условиях реанимации, показатели были достоверно выше, чем у остальных пациентов ($p < 0,05$).

Через 6 мес нормализация сывороточной концентрации РСТ наблюдалась у 100% выживших, что соответствовало достижению клинической ремиссии (рис. 3а).

При сопоставлении сывороточной концентрации факторов воспаления (ФНО-α, С-РБ) и РСТ у больных на разных этапах течения ИЭ обнаружено закономерное увеличение всех изучаемых маркеров при определении их при поступлении.

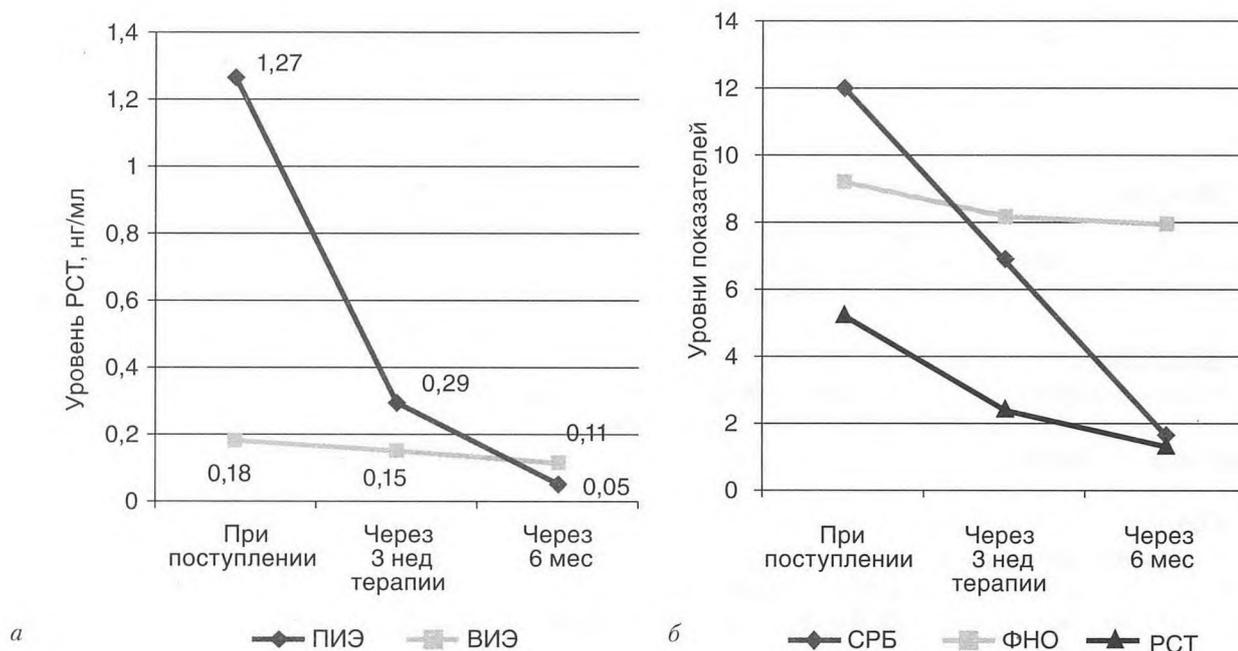


Рис. 3. Динамика сывороточного уровня РСТ (а) и сравнение динамики маркеров воспаления и РСТ (б) при ИЭ

Установлены достоверные корреляционные связи уровней С-РБ и РСТ ($r=0,518$), С-РБ и ФНО- α ($r=0,466$), РСТ и ФНО- α ($r=0,351$) в этот период. Через 3 нед терапии отмечалась тенденция к снижению всех показателей, наиболее выраженная для РСТ и С-РБ. Повышение уровня ФНО- α длительно сохранялось в послегоспитальном периоде (рис. 3б).

Полученные результаты свидетельствуют о высокой информативности динамического исследования ФНО α , С-РБ и РСТ при ИЭ. Установлены достоверные корреляции уровней маркеров с выраженностью инфекционно-токсического синдрома, тяжестью течения заболевания, наличием осложнений. Обнаружены закономерности изменений показателей у больных с первичным и вторичным ИЭ, в различных возрастных группах, у социально неблагополучных больных (злоупотребляющих алкоголем и наркоманов). Показана высокая информативность определений сывороточной концентрации ФНО- α на всех этапах течения заболевания. Многочесячное повышение сывороточного уровня данного цитокина свидетельствует о персистенции воспаления в послегоспитальном периоде, обосновывает необходимость длительной терапии и профилактики рецидивов. Доказана возможность использования динамики показате-

лей воспаления для оценки эффективности проводимой терапии.

Литература

1. Дробышева В.П. Инфекционный эндокардит: клиника, диагностика, лечение: Дис. ... д-ра мед. наук. – Новосибирск, 2003.
2. Николаевский Е.Н. Клинико-морфологические варианты течения, диагностика и лечение инфекционного поражения эндокарда: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 2004.
3. Тюрин В.П. Инфекционные эндокардиты. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002.
4. Mueller C., Huber P., Laifer G. et al. Procalcitonin and the early diagnosis of infective endocarditis // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109, N 14. – P. 1707–1710.
5. Watkin R.W., Harper L.V., Vernallis A.B. et al. Pro-inflammatory cytokines IL6, TNF-alpha, IL1beta, procalcitonin, lipopolysaccharide binding protein and C-reactive protein in infective endocarditis // *J. Infect.* – 2007. – Vol. 55, N 3. – P. 220–225.
6. Wicher J., Bienvenu J., Monneret G. Procalcitonin as an acute phase marker // *Ann. Clin. Biochem.* – 2001. – Vol. 38. – P. 483–493.
7. Widmer E., Que Y.A., Entenza J.M. et al. New concepts in the pathophysiology of infective endocarditis // *Curr. Infect. Dis. Rep.* – 2006. – Vol. 8, N 4. – P. 271–279.